

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 17 MAR 2003  
WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 08 029.1

**Anmeldetag:** 26. Februar 2002

**Anmelder/Inhaber:** BASF Aktiengesellschaft,  
Ludwigshafen/DE

**Bezeichnung:** Verfahren zur Herstellung von 2-Chlor-  
methylphenylessigsäurederivaten

**IPC:** C 07 C 249/12

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 13. Februar 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag

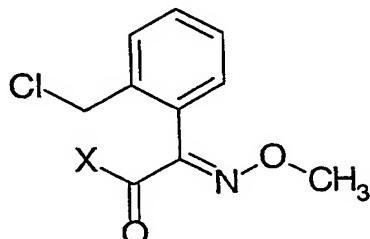
**Best Available Copy**

Hofß

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Chlormethyl-phenylessigsäure-  
5 derivaten der Formel I,

10

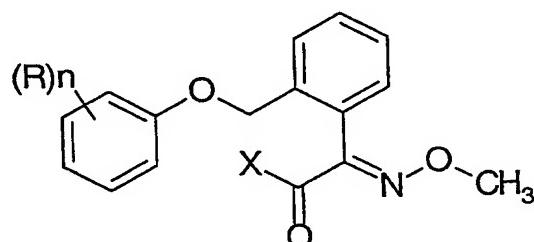


I

in der X für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy oder Methylamino steht, durch Ether-  
spaltung von Verbindungen der Formel II,

15

20



II

30

25

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als  
Katalysator Eisen(III)chlorid eingesetzt wird.

35

3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeich-  
net, dass der Katalysator in einer Konzentration von 0,001  
bis 0,5 Moläquivalenten eingesetzt wird.

40

**Best Available Copy**

45

126/02 fc/ER 26.02.2002

2

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass 1 bis 25 Moläquivalente Chlorwasserstoff eingesetzt werden.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass 5 als inertes Lösungsmittel ein aromatischer oder aliphatischer gegebenenfalls halogenierter Kohlenwasserstoff eingesetzt wird.

10

15

20

25

30

35

40

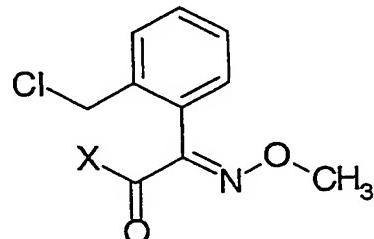
Best Available Copy

45

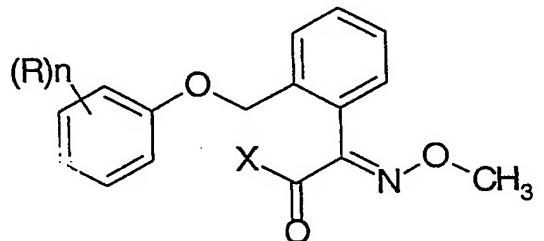
Verfahren zur Herstellung von 2-Chlormethylphenylessigsäurederivaten

## 5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Chlormethylphenylessigsäurederivaten der Formel I,



15 in der X für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy oder Methylamino steht, durch Etherspaltung von Verbindungen der Formel II,



25 in der R C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Nitro oder Cyano bedeutet und X die obengenannte Bedeutung besitzt.

30 Aus J. Chem. Research (S) 232-3 (1985) und aus J. Org. Chem. 64, 4545 (1981) sind Methoden zur Spaltung von Benzylethern in Gegenwart von speziellen Lewissäuren wie Natriumiodid/Bortrifluorid bzw. Eisen(III)chlorid auf Kieselgel bekannt. Die Lewissäuren kommen hierbei in mehr als stöchiometrischen Mengen zum Einsatz, was die Verfahren unwirtschaftlich macht.

35 In Synlett (10), 1575-6 (1999) wird ein Verfahren zur Spaltung von 4-Nitrobenzylethern in Gegenwart von Indium und wässrigem Ammoniumchlorid beschrieben. Indium wird hierbei in einem Überschuß von mehr als 8 Äquivalenten bezogen auf den zu spaltenden Ether eingesetzt.

40 Ein Verfahren zur Herstellung von 2-Chlormethylphenylessigsäurederivaten der Formel I durch Spaltung der entsprechenden Benzylether II ist in WO-A 97/21686 beschrieben. Der Benzylether II wird

hierin mit einem mehrfachen molaren Überschuß an Bortrichlorid versetzt.

Die im Stand der Technik bekannten Verfahren zeichnen sich durch 5 den mehr als stöchiometrischen Einsatz von Lewissäuren aus. Die verwendeten Lewissäuren sind zudem problematisch in der Handhabung und größtenteils äußerst korrosiv.

Es bestand die Aufgabe, ein mit hoher Ausbeute und Selektivität 10 durchführbares katalytisches Verfahren zur Herstellung von 2-Chlormethylphenylessigsäurederivaten der Formel I aus den entsprechenden Benzylethern bereitzustellen, das die obengenannten Nachteile nicht aufweist. Weiterhin war darauf zu achten, dass 15 der Benzylether II mit hoher Selektivität gespalten wird, d.h. die Methoxyiminophenylglyoxylsäure-Einheit in der Zielverbindung I sollte erhalten bleiben.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, dass die Etherspaltung in Ge- 20 genwart von Chlorwasserstoff und einem inerten Lösungsmittel stattfindet, und dem Reaktionsgemisch ein Katalysator ausgewählt aus der Gruppe: Eisen, Indium oder deren Halogenide, Oxide oder Triflate zugesetzt wird.

Der Chlorwasserstoff wird in der Regel gasförmig in das Reaktionsgemisch eingeleitet. Es ist jedoch auch möglich den Chlorwas- 25 serstoff einzukondensieren. Im allgemeinen wird der Chlorwasserstoff in einem Molverhältnis in Bezug auf den Benzylether von 1 bis 25, vorzugsweise 1 bis 10 und insbesondere bevorzugt 3 bis 5 Moläquivalenten eingesetzt.

30 Als Katalysator dienen Lewissäuren ausgewählt aus der Gruppe: Eisen, Indium oder deren Halogenide, Oxide oder Triflate. Bevorzugt sind die Katalysatoren: Eisen und Indium(III)chlorid sowie insbesondere Eisen(III)oxid und Eisen(III)chlorid. Der Katalysator 35 wird in einer Konzentration von 0,001 bis 0,5 und vorzugsweise 0,01 bis 0,2 Moläquivalenten eingesetzt.

Als Lösungsmittel kommen aromatische (halogenierte) Kohlenwasserstoffe wie z.B. Benzol, Toluol, Xylool, Chlorbenzol, Dichlorben- 40 zol, Brombenzol und Benzotrifluorid; aliphatische (halogenierte) Kohlenwasserstoffe wie z.B. Pentan, Heptan, Dichlormethan, Chlороform, 1,2-Dichlorethan oder Tetrachlorkohlenstoff; cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe wie z.B Cyclohexan oder Cyclopentan; Ether wie z.B. Dimethoxyethan, Diethylether, Di-isopropylether, 45 Ester wie z.B. Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester in

3

Frage. Es können auch Gemische dieser Lösungsmittel eingesetzt werden.

Bevorzugte Lösungsmittel sind aromatische (halogenierte) Kohlenwasserstoffe und aliphatische (halogenierte) Kohlenwasserstoffe.

Unter Umständen kann es von Vorteil sein dem Reaktionsgemisch Lewisbasen wie z.B. Pyridin, N,N-Dimethylanilin oder Ethanthon und/oder weitere Hilfsstoffe wie Trimethylsilylchlorid zuzusetzen.

Weiterhin kann es von Vorteil sein in einem Zweiphasensystem in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators wie z.B. Tetrabutylammoniumchlorid, Tetrahexylammoniumchlorid, Tetrabutylphosphoniumchlorid, Bis(triphenylphosphoranylid)ammoniumchlorid, Trimethylbenzylammoniumchlorid, Triethylbenzylammoniumchlorid oder Triphenylbenzylammoniumchlorid zu arbeiten.

Die Reaktionstemperatur beträgt üblicherweise 0 bis 100°C und vorzugsweise 30 bis 70°C. Der Reaktionsdruck beläuft sich üblicherweise auf 0 bis 6 bar. Vorzugsweise wird die Reaktion drucklos durchgeführt.

Weiterhin ist es vorteilhaft, die Etherspaltung unter Schutzatmosphäre auszuführen.

Als Ausgangsstoffe für die Etherspaltung kommen die eingangs erwähnten Benzylether II in Frage. Sie sind nach literaturüblichen Methoden zugänglich (EP-A 253 213, EP-A 254 426, EP-A 398 692 oder EP-A 477 631). Insbesondere eignen sich die am Markt gängigen Pflanzenschutzmittel wie beispielsweise 2-Methoxymino-2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenylessigsäuremethylester (Kresoxim-methyl, EP-A 253 213).

Nach der Etherspaltung wird das Reaktionsgemisch in der Regel extraktiv aufgearbeitet. Verunreinigungen mit Katalysator lassen sich beispielsweise durch Extraktion mit wäßriger Mineralsäure wie Salzsäure entfernen. Das abgespaltene Phenol lässt sich vorteilhaft durch Extraktion mit wäßriger Alkali wie Natronlauge entfernen.

Das erhaltene 2-Chlormethylphenylessigsäurederivat kann direkt im inerten Lösungsmittel gelöst oder nach destillativem Entfernen des Lösungsmittels als Schmelze weiterverarbeitet werden.

## 4

Das Rohprodukt lässt sich durch Umkristallisieren in Alkoholen wie Methanol, Ethanol, n-Butanol oder Gemischen davon oder Gemischen von Alkoholen und Dimethylformamid weiter reinigen. Weiterhin lässt sich das Rohprodukt durch Schmelzkristallisation reinigen.

## 5

## Verfahrensbeispiele

## Beispiel 1

- 10 In 150 ml Chlorbenzol wurden 7,5 g (24 mmol) Kresoxim-methyl gelöst. Anschließend wurden 0,32 g (2,4 mmol) Eisen(III)chlorid zugegeben und danach innerhalb von 1 h, während der Aufheizphase auf 50°C, 2,6 g (72 mmol) Chlorwasserstoff eingegast. Unter Rühren wurde die Reaktionsmischung weitere 2 Stunden auf 50°C gehalten
- 15 und anschließend der Umsatz mittels HPLC kontrolliert. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung abgekühlt und mit 10 ml Methanol versetzt. Die Reaktionsmischung wurde zunächst mit Salzsäure und anschließend mit Natronlauge extrahiert. Die organische Phase wurde neutral gewaschen und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Die Ausbeute an 2-Methoxyimino-2-[(2-chlormethyl)phenyl]essigsäuremethylester betrug 75 %.

## Beispiel 2

- 25 In 150 ml Toluol werden 7,5 g (24 mmol) Kresoxim-methyl gelöst. Anschließend wurden 0,53 g (2,4 mmol) Indium(III)chlorid zugegeben und innerhalb von 1 h, während der Aufheizphase auf 40°C, 2,6 g (72 mmol) Chlorwasserstoff eingegast. Unter Rühren wurde die Reaktionsmischung weitere 4 Stunden bei 40 °C gehalten und anschließend wie in Beispiel 1 aufgearbeitet. Die Ausbeute an 2-Methoxyimino-2-[(2-chlormethyl)phenyl]essigsäuremethylester betrug 80 %.

## Beispiel 3

- 35 Die Etherspaltung erfolgte analog Beispiel 1, in 150 ml 1,2-Dichlorethan. Es wurden innerhalb von 1 h während der Aufheizphase auf 100°C 4,1 g (112 mmol) Chlorwasserstoff eingegast und die Reaktionsmischung weitere 5 Stunden auf 100 °C gehalten. Die Ausbeute am Wertprodukt betrug 80 %.

Best Available Copy

5

## Vergleichsbeispiele

## Beispiel 4

5 In 150 ml Toluol wurden 7,5 g (24 mmol) Kresoxim-methyl gelöst. Anschließend wurden 0,32 g (2,4 mmol) Aluminiumchlorid zugegeben und danach wurden innerhalb von 1 h während der Aufheizphase auf 100°C 2,6 g (72 mmol) Chlorwasserstoff eingegast. Unter Rühren wurde die Reaktionsmischung weitere 2 Stunden auf 100°C gehalten  
10 und anschließend wie in Beispiel 1 aufgearbeitet. Die Ausbeute am Wertprodukt betrug 30 %.

## Beispiel 5

15 In 150 ml 1,2-Dichlorethan wurden 7,5 g (24 mmol) Kresoxim-methyl gelöst. Anschließend wurden 0,63 g (2,4 mmol) Zinntetrachlorid zugegeben und innerhalb von 1 h, während der Aufheizphase auf 85°C, 2,6 g (72 mmol) Chlorwasserstoff eingegast. Unter Rühren wurde die Reaktionsmischung weitere 4 Stunden auf 85°C gehalten  
20 und anschließend wie in Beispiel 1 aufgearbeitet. Die Ausbeute am Wertprodukt betrug 30 %.

25

30

35

40

Best Available Copy

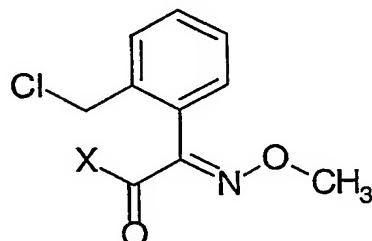
45

Verfahren zur Herstellung von 2-Chlormethyl-phenylessigsäurederivaten

5 Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von 2-Chlormethyl-phenylessigsäurederivaten der Formel I,

10

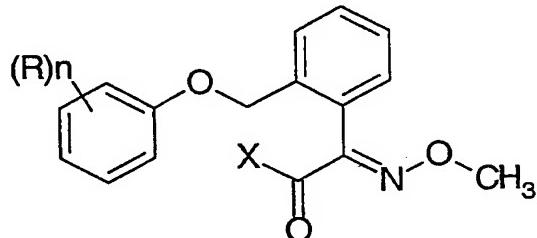


I

15

in der X für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy oder Methylamino steht, durch Etherspaltung von Verbindungen der Formel II,

20



II

25

in der R C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Nitro oder Cyano bedeutet und X die obengenannte Bedeutung besitzt, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Gegenwart von Chlorwasserstoff und einem inerten Lösungsmittel stattfindet, und dem Reaktionsgemisch ein Katalysator ausgewählt aus der Gruppe: Eisen, Indium oder deren Halogenide, Oxide oder Triflate zugesetzt wird.

30

35

40

45

**Best Available Copy**